

**Vergleich der spasmolytischen Wirkungen
von Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat und
Nitroprussid-Natrium
am isolierten Meerschweinchendarm**

F. A. Haryanto Wiryasaputra

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554610_0064

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Vergleich der spasmolytischen Wirkungen
von Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat und Nitroprussid-Natrium
am isolierten Meerschweinchendarm

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

F.A.Haryanto Wiryasaputra

aus

Surabaya / Indonesien

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. W.Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. M.Kiese

Dekan: Prof. Dr.med. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 1978



Meinen Eltern
und
meiner Freundin

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	3
II. Methodik	4
A. Operativer Teil	4
B. Suspensionstechnik	4
C. Versuchsablauf	4
D. Berechnungen	6
E. Substanzen	7
III. Ergebnisse	8
A. Nitroglycerin	9
a. Gegen Acetylcholin	9
b. Gegen Histamin	9
c. Gegen Serotonin	10
B. Isosorbiddinitrat	11
a. Gegen Acetylcholin	12
b. Gegen Histamin	12
c. Gegen Serotonin	13
C. Nitroprussid-Natrium	14
a. Gegen Acetylcholin	15
b. Gegen Histamin	15
c. Gegen Serotonin	16
D. Kombination einiger Substanzen	17
E. Vergleich der molaren spasmolytischen Konzentration mit den molaren spasmogenen Konzentrationen	20
IV. Diskussion	21
V. Zusammenfassung	27
VI. Literatur	28

I. Einleitung

Als Spasmolytika werden Substanzen bezeichnet, die den Tonus der glatten Muskulatur herabsetzen. Die Pharmaka dieser Gruppe sind sehr uneinheitlich. Sie unterscheiden sich wesentlich in ihrer chemischen Struktur und in ihrem Wirkungsmechanismus.

Grundsätzlich können sie durch zwei verschiedene Wirkungsmechanismen die glatte Muskulatur erschlaffen lassen:

1. Durch Hemmung der nerval ausgelösten Muskeleerregung einschließlich der Überträgerstoffe und der dazugehörigen Rezeptoren, also über einen neurotrophen Angriffspunkt (Parasympatholytika, Sympatholytika).
2. Durch direkte Erschlaffung der Muskulatur, also über einen muskulo-tropen Angriffspunkt (Papaverin, „Nitrite“).

Während ein Spasmolytikum in der Regel entweder auf die eine oder auf die andere Art wirkt, besitzt eine Reihe von Substanzen (Benzilsäurederivate) sowohl neurotrope als auch muskulotrope Eigenschaften. Neben den pharmakologisch zu der Gruppe der Spasmolytika gerechneten Substanzen haben noch andere Pharmaka (Analgetika, Antipyretika, Barbiturate u.a.) eine erschlaffende Wirkung auf die glatte Muskulatur, wenn sie genügend hoch dosiert werden.

Vielfach werden sie auf Grund ihrer übrigen, mehr hervortretenden Wirkungen in spasmolytischen Mischpräparaten kombiniert.

Die spasmolytischen Wirkungen von Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat und Nitroprussid-Natrium an isolierten Organen wurden bisher noch nie zusammen untersucht.

In der vorliegenden Arbeit werden die spasmolytischen Wirkungen aller drei Substanzen dosisabhängig unter gleichen Bedingungen am isolierten Meerschweinchendarm geprüft.

II. Methodik

A. Operativer Teil

Für den Zweck der Versuche wurden männliche und weibliche Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 400 - 500 g benötigt.

Nach Tötung der Tiere durch Nackenschlag wurde die Bauchhöhle geöffnet und die Ileocaecalclappe aufgesucht. Von hier beginnend, wurde das Ileumsegment vom Mesenterium abpräpariert, in vier etwa 3 cm lange Segmente aufgeteilt und in eine bereitgestellte warme Tyrode-Lösung gegeben. Die Kotreste im Darmlumen wurden sorgfältig herausgespült.

B. Suspensionstechnik

Die einzelnen Darmstücke wurden an beiden Enden auf kleine Plastik-hohlzylinder (HEBEISEN) gebunden, die ungefähr den gleichen Durchmesser wie das Darmlumen hatten. Dadurch gelangten dem Organbad zugesetzte Substanzen von außen und vom Darmlumen her an die Muskulatur, was bewirkte, daß die Substanzen schneller anfluteten und ausgespült wurden. Die vier Darmsegmente wurden in je ein Organbad einer Apparatur gebracht. Das untere Ende wurde an einem Stativ, das obere Ende an einem beweglichen Hebel (Abb.1), der mit einem Gewicht von 2 g balanciert wurde, befestigt. Die Hebelbewegungen wurden mit einem isotonischen Hebel auf ein Rußkymographion aufgezeichnet.

Als Badflüssigkeit diente Tyrode-Lösung, die 1 g Glukose je Liter enthielt. Den Organbädern wurde ständig Carbogengas (95 % O_2 und 5 % CO_2) zugeführt, wobei die Badtemperatur von einem Thermostat konsant auf 38 °C gehalten wurde.

C. Versuchsablauf

In die Organbäder wurde jeweils eines der Spasmogene gegeben (Acetylcholin, Histamin, Serotonin).

Die Konzentration der Spasmogene wurde so ausgewählt, daß ca. 80% der maximalen Kontraktion erreicht wurde. Traten hintereinander dreimal etwa gleich starke Kontraktionen auf, so wurde vor der nächsten Spasmogenapplikation das Spasmolytikum zugesetzt.

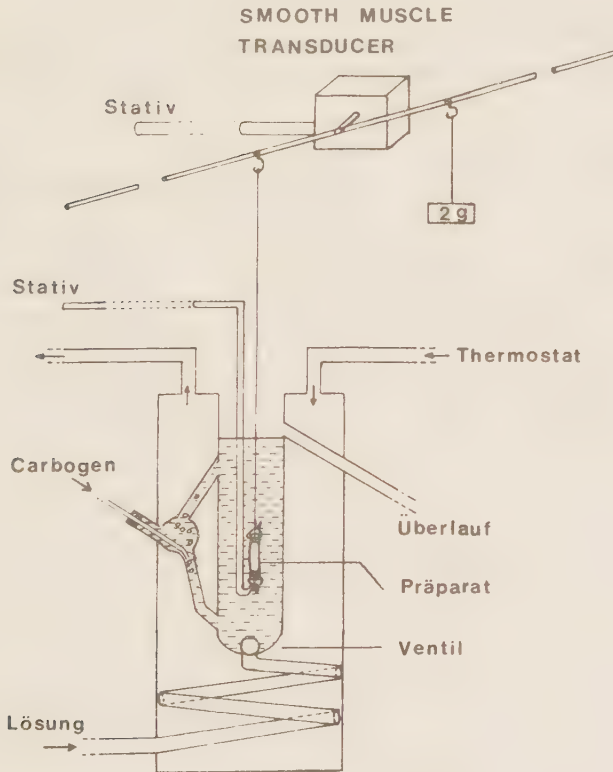


Abb. 1 : Versuchsanordnung für die isotonische Registrierung der mechanischen Aktivität von Glattmuskelpräparat des Meer-schweinchendarmes.

Spasmogen und Spasmolytikum wurden danach zusammen ausgewaschen. Die Versuche wurden wiederholt bei langsamer Steigerung der Spasmolytikumdosis und Beibehaltung der Spasmogendosis.

D. Berechnungen

Aus den Meßstreifen, die durch die Kontraktionsbewegungen am Schreiber aufgezeichnet worden sind, wurden die Amplituden in mm gemessen (Abb. 2).

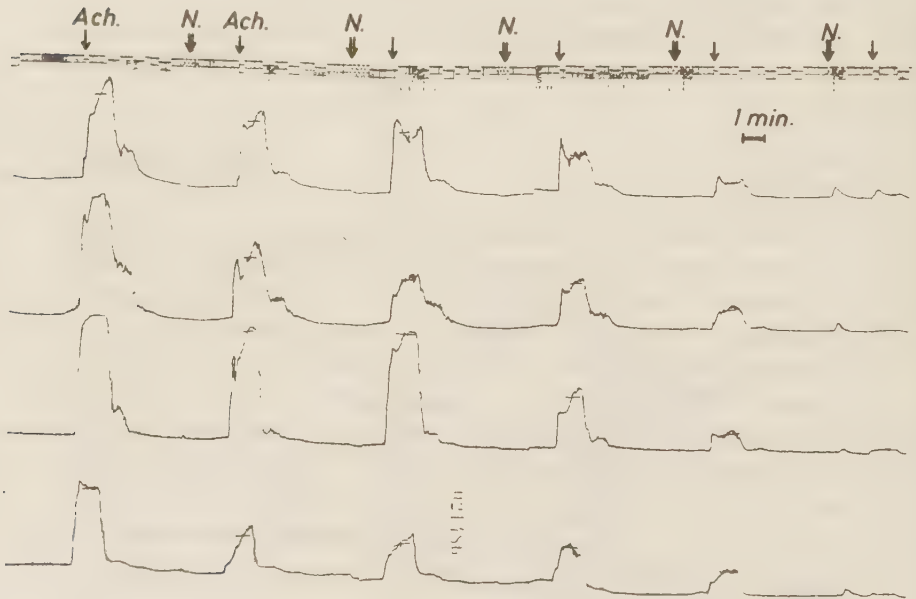


Abb. 2: Isoliertes Ileum des Meerschweinchens.
Automatisch ausgelöste ACh-Spasmen, die von Nitroglycerin
mit steigender Dosis gehemmt wurden.

Die mm-Werte zeigten Kontraktionen, die aus der Applikation von gleichbleibenden Konzentrationen von Spasmogenen resultierten, und verminderte Kontraktionen, die durch die Applikation einer steigenden Dosis der Spasmolytika bei konstanter Dosis der Spasmogene verursacht wurden, also durch Hemmungswirkung der Spasmolytika. Diese Daten wurden einem Computer eingegeben, der die Hemmungen der Spasmolytika in Prozent ausrechnete. Aus der prozentualen Hemmung gleicher Konzentration wurden Mittelwert und Standardabweichung ausgerechnet und auf halblogarithmisches Papier aufgezeichnet.

E. Substanzen

Acetylcholin	Acetylcholin.ophtalmologic. (Baeschlin)
Histamin	Histamin-Dihydrochlorid, DAB 7 (Merck)
Serotonin	Serotonin-Kreatininsulfat (Merck)
Nitroglycerinlg. 1%	(E.Merck)
Isosorbiddinitrat	Isoket ^(R) (Sanol-Arzneimittel Dr. Schwarz GmbH)
Nitroprussid-Natrium	Nitropruss (Sanol-Arzneimittel Dr. Schwarz GmbH)

III. Ergebnisse

Die Kontraktion der Därme wurde durch drei verschiedene Spasmogene ausgelöst (Acetylcholin, Histamin und Serotonin).

Acetylcholin überträgt die Erregung des Parasympathicus auf die Darmmuskulatur. Die daraus resultierende Darmkontraktion ist nerval bedingt, was eine entscheidende Rolle spielt. In unseren Versuchen wurde aber ACh von außen zugesetzt.

Histamin wird im Gewebe gespeichert und durch verschiedene Reize freigesetzt. Es kontrahiert den Darm durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur.

Serotonin wird ebenfalls im Gewebe gespeichert. Die Kontraktion der Därme wurde durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur ausgelöst.

Die Kontraktionen der Därme, hervorgerufen durch drei verschiedene Spasmogene, wurden so ausgelöst, daß sie ca. 80 - 90 % der maximalen Kontraktionshöhe erreichten.

Hierzu mußte zunächst die Konzentration der drei verschiedenen Spasmogene ermittelt werden.

Die Konzentration des Acetylcholins liegt bei $5 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-7}$ M.

Die Histaminkonzentration liegt zwischen $5 \cdot 10^{-8}$ und $2 \cdot 10^{-7}$ M.

Die Serotoninkonzentration liegt bei $2 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-5}$ M.

Im Vergleich zu Atropin und anderen Spasmolytika mit steilen Konzentrations/Wirkungs-Kurven hatten die drei untersuchten Spasmolytika einen sehr breiten Konzentrationsbereich. Nitroprussid-Natrium und Nitroglycerin wurden in Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-7}$ - $4 \cdot 10^{-4}$ M., Isosorbiddinitrat in einer solchen von $1 \cdot 10^{-8}$ - $3,392 \cdot 10^{-4}$ M angewandt.

A. Nitroglycerin (N.)

Eine Eigenwirkung von Nitroglycerin wurde bei 5 von insgesamt 24 Versuchen in Form einer geringen, vorübergehenden Dämpfung der Spontanaktivität des Darmes beobachtet. Eine quantitative Aussage darüber ist also nicht möglich.

Gegen die drei verschiedenen Spasmogene wirkte Nitroglycerin spasmolytisch. Die Ergebnisse sind in Abb. 3 dargestellt.

a. Gegen Acetylcholin ($5 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-7}$ M)

Nitroglycerin hemmte in einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ M die ACh-Wirkung um 10 % und erreichte mit $1 \cdot 10^{-6}$ M eine 20%ige Hemmung.

Bei weiterer Erhöhung der N.-Konzentration nahm die Hemmung (erstaunlicherweise) wieder leicht ab, bis sie mit $2 \cdot 10^{-6}$ M bei 15,5 % anlangte, um dann bei weiterer verstärkter N.-Konzentration wieder langsam anzusteigen.

Ab einer N.-Konzentration von $4 \cdot 10^{-6}$ M (16,5%ige Hemmung) war ein deutlicher Anstieg der Hemmung zu erkennen:

$8 \cdot 10^{-5}$ M : 50%ige Hemmung

$4 \cdot 10^{-4}$ M : 92%ige Hemmung

Eine maximale Hemmung konnte bei noch größerer Konzentration von Nitroglycerin erwartet werden (vgl. Abb. 3).

b. Gegen Histamin ($2 \cdot 10^{-7}$ M)

Die spasmolytische Wirkung von Nitroglycerin gegen Histamin war im allgemeinen etwas schwächer als die gegen Acetylcholin. Bei $1 \cdot 10^{-6}$ M Konzentration zeigte sich eine Hemmung von 28 %. Mit steigender Dosis bis $4 \cdot 10^{-6}$ M gab es eine verminderte Hemmung, die ein Minimum von 16 % erreichte. Ab diesem wurde wieder verstärkte Hemmung festgestellt. Eine 50%ige Hemmung wurde bei $2 \cdot 10^{-4}$ erreicht. Mit doppelter Dosis von $4 \cdot 10^{-4}$ M stieg die Hemmung bis zu 78 % an (vgl. Abb. 3).

Eine maximale Hemmung durch Nitroglycerin bei Histaminspasmus war auch hier bei Zugabe von höheren Konzentrationen zu erwarten.

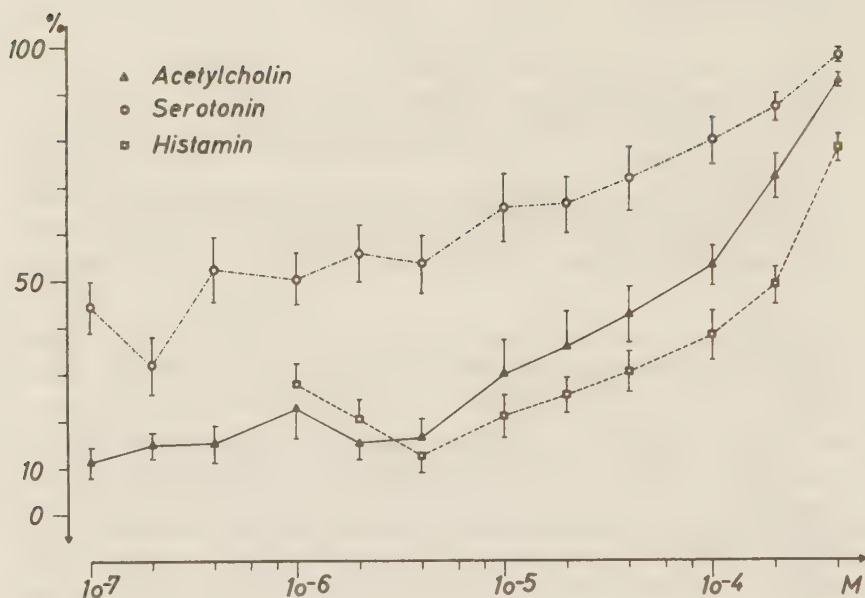


Abb. 3: Spasmolytische Wirkung von Nitroglycerin gegen Acetylcholin, Histamin und Serotonin

c. Gegen Serotonin ($2 \cdot 10^{-6}$)

Nitroglycerin wirkte gegen Serotonin noch stärker spasmolytisch als gegen Acetylcholin und Histamin. Bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ M zeigte sich bereits eine 45%ige Hemmung. Nach einem Rückgang der Hemmung auf ca. 35% bei einer N.-Konzentration von $2 \cdot 10^{-7}$ M wurde mit Serotonin eine 50%ige Hemmung schon bei ca. $3,7 \cdot 10^{-7}$ M erreicht.

Bei weiterer Verstärkung der N.-Konzentration konnte ein relativ konstanter Anstieg der Hemmung beobachtet werden, welche bei einer N.-Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ M 98% erreichte. Eine maximale Hemmung war hier auch bei noch stärkerer Konzentration von Nitroglycerin zu erwarten.

Tabelle I

Spasmolytische Wirkung am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Angegeben ist die Konzentration im Organbad, die eine 50%ige Hemmung der Darmkontraktion zeigte.

	max. spasmolyt. Wirkung in %	Nitroglycerin ED ₅₀ / M	Zahl der Versuche
Acetylcholin	92	$8 \cdot 10^{-5}$	8
Histamin	78	$2 \cdot 10^{-4}$	8
Serotonin	98	$3,7 \cdot 10^{-7}$	8

Vergleicht man die molaren spasmolytischen Konzentrationen mit den molaren spasmogenen Konzentrationen, so ergibt sich folgendes Bild:

Zur 50%igen Hemmung der ACh-Kontraktion wurde das 800- bis 1600fache der molaren Spasmogendosis benötigt.

Beim Histaminspasmus wurde das 1000fache der molaren Spasmogendosis zur Erreichung einer 50%igen Hemmung benötigt.

Bei Serotonin brauchte man nur das 0,2- bis 2,1fache der molaren Spasmogendosis, um die gleiche 50%ige Hemmung zu erreichen.

Daraus ist zu ersehen, daß Serotoninspasmen im Vergleich zu den beiden anderen am leichtesten von Nitroglycerin durchbrochen werden können.

B. Isosorbiddinitrat (ISD)

Wie Nitroglycerin hemmte auch Isosorbiddinitrat die Kontraktion der drei Spasmogene in Dosen zwischen $2 \cdot 10^{-8}$ und $3,392 \cdot 10^{-4}$ M. Von insgesamt 24 Versuchen wurde nur bei einem Versuch eine dämpfende Wirkung des ISD auf Spontanaktivität des Darmes beobachtet. Infolgedessen ist es nicht möglich, eine qualitative und quantitative Aussage über die Eigenwirkung des ISD auf den Darm zu machen. Die Ergebnisse sind in Abb. 4 abgebildet.

a. Gegen Acetylcholin ($1 \cdot 10^{-7}$ M)

Die spasmolytische Wirkung von ISD gegen Acetylcholin wurde erst bei einer Applikation von $1 \cdot 10^{-7}$ M beobachtet. Mit einer 10fachen Konzentration von $1 \cdot 10^{-6}$ wurde bereits eine 21%ige Hemmung erzielt. Bei einer weiteren Erhöhung der Applikation zeigte sich ein langsamer, relativ gleichmäßiger Anstieg der Hemmung, bis bei einer ISD-Konzentration von $4 \cdot 10^{-5}$ M eine 35%ige Hemmung erreicht wurde.

Bei weiterer Zugabe von ISD konnte eine kurze Zeit lang ein starker Hemmungsanstieg ($4,24 \cdot 10^{-5}$ M = 41,5%ige Hemmung) beobachtet werden.

Eine 50%ige Hemmung war bei $1,2 \cdot 10^{-4}$ M erreicht (vgl. Abb. 4). Die stärkste Applikationskonzentration unserer Versuche, $3,392 \cdot 10^{-4}$ M, verursachte eine 74,2%ige Hemmung. Bei noch höherer Applikationskonzentration war die maximale Hemmung zu erwarten.

b. Gegen Histamin ($2 \cdot 10^{-7}$ M)

Gegen Histamin zeigte Isosorbiddinitrat etwas stärkere spasmolytische Wirkung als gegen Acetylcholin. Schon bei einer Applikation von $4 \cdot 10^{-8}$ M ISD wurde eine geringe Hemmung beobachtet, die mit Zugabe steigender Dosis bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ M eine Hemmung von 40 % erreichte (Abb. 4).

Eine 50%ige Hemmung zeigte sich bei einer Applikation von $1 \cdot 10^{-4}$ M.

ISD wurde nur bis zu einer Konzentration von $3,392 \cdot 10^{-4}$ M angewandt (weil von da an bereits die unverdünnte Ampullenlösung benutzt werden mußte). Es konnte die Hist-Wirkung dabei um 73,5 % hemmen. Der stärkste Hemmungsanstieg war auch hier zwischen von Konzentrationen von $4 \cdot 10^{-5}$ M und $4,24 \cdot 10^{-5}$ M zu sehen.

Eine maximale Hemmung ist auch hier zu erwarten.

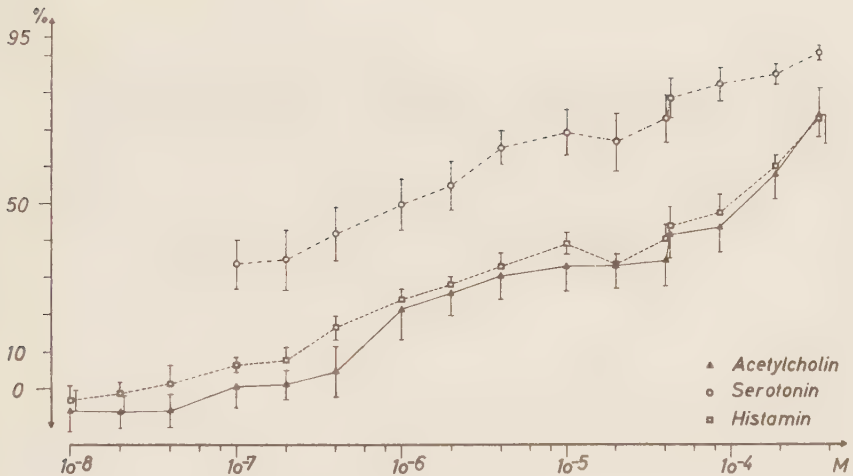


Abb. 4 : Spasmolytische Wirkung von Isosorbiddinitrat gegen Acetylcholin, Histamin und Serotonin

c. Gegen Serotonin ($1 \cdot 10^{-5}$ M)

Wie erwartet, war die spasmolytische Wirkung von Isosorbiddinitrat gegen Serotonin am stärksten. Bei einer Applikation von $1 \cdot 10^{-7}$ M zeigte sich schon eine 34%ige Hemmung. Eine 50%ige Hemmung wurde bereits bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-6}$ M erreicht (vgl. Abb. 4). Bei einer Konzentration von $3,392 \cdot 10^{-4}$ M wurde eine 91%ige Hemmung erreicht.

Die Kurve wies einen relativ gleichmäßigen Anstieg auf; ein extrem starker Anstieg war nur wieder zwischen Konzentrationen von $4 \cdot 10^{-5}$ und $4,24 \cdot 10^{-5}$ M zu erkennen. Eine maximale Hemmung bei noch höherer Konzentration ist wieder zu erwarten.

Tabelle II

Die spasmolytische Wirkung am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Angegeben ist die Konzentration im Organbad, die eine 50%ige Hemmung der Darmkontraktion zeigte.

	max. spasmolyt. Wirkung in %	Isosorbiddinitrat ED ₅₀ /M	Zahl der Versuche
Acetylcholin	74,2	$1,2 \cdot 10^{-4}$	8
Histamin	73,5	$1 \cdot 10^{-4}$	8
Serotonin	91	$1 \cdot 10^{-6}$	8

Vergleicht man die molare Konzentration der Spasmolytika mit der molaren Konzentration der Spasmogene, so ergibt sich folgendes Bild:

Es wurde ein 1200faches der ACh-Dosis, ein 500faches der Histaminosis und 1/10 der Serotoninosis benötigt, um eine 50%ige Hemmung der jeweiligen Spasmogene zu erzielen.

Dies zeigt, daß Isosorbiddinitrat am stärksten gegen Serotonin wirkte.

C. Nitroprussid-Natrium (NPN)

Im Gegensatz zu Nitroglycerin und Isosorbiddinitrat nahm die spasmolytische Wirkung des NPN mit steigender Konzentration nicht stetig, bis zur vollständigen Spasmolyse, zu. Vielmehr existierte ein Bereich, innerhalb dessen die spasmolytische Wirkung trotz steigender Konzentration nachließ.

Die stärkste spasmolytische Wirkung war bei einer Konzentration im Bereich von $1 \cdot 10^{-6}$ bis $4 \cdot 10^{-6}$ M gegeben. Bei weiterer Erhöhung der Konzentration nahm die spasmolytische Wirkung wieder ab. Dies galt sowohl für ACh- als auch für Histamin- und Serotoninkontraktion.

Eine Aussage über eine Eigenwirkung von NPN ist nicht möglich. Es wurde lediglich bei drei von insgesamt 32 Versuchen beobachtet, daß NPN eine vorübergehende beruhigende Wirkung auf den Darm hatte.

Die Ergebnisse sind in Abb. 5 abgebildet.

a. Gegen Acetylcholin ($1 \cdot 10^{-7}$ M)

NPN hemmte den ACh-Spasmus bis zu $1 \cdot 10^{-6}$ M. Nach einem leichten Hemmungsrückgang ($2 \cdot 10^{-6}$ M = 23%ige Hemmung) wurde die stärkste Hemmung bei $4 \cdot 10^{-6}$ M verzeichnet (26 %). Mit weiter steigender Konzentration ließ die spasmolytische Wirkung wieder nach, sie ging bis zu einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-4}$ M auf 7 % zurück. Von da an nahm die Hemmung wieder zu. Eine 50%ige Hemmung konnte aber nicht mehr erreicht werden (vgl. Abb. 5.).

b. Gegen Histamin ($5 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-7}$ M)

NPN wirkte gegen Histamin stärker, das heißt, $1 \cdot 10^{-7}$ M NPN hemmten den Histaminspasmus bereits um 25 %, $4 \cdot 10^{-7}$ M um 50 %. Weitere Erhöhung der Konzentration ließ die Wirkung zurückgehen, $1 \cdot 10^{-6}$ M hemmte nur um 31,5 % des Histaminspasmus; dieser wurde bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-6}$ M am stärksten (58 %) gehemmt (vgl. Abb. 5).

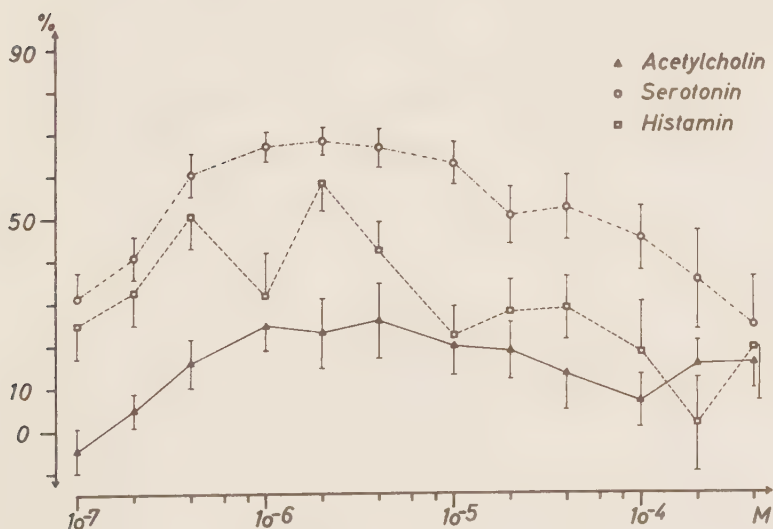


Abb. 5 : Spasmolytische Wirkung von Nitroprussid-Natrium gegen Acetylcholin, Histamin und Serotonin

c. Gegen Serotonin ($2 \cdot 10^{-6}$ M)

Wie erwartet, war auch hier keine maximale Hemmung zu erzielen. Verglichen mit ACh und Histamin erwies sich Serotonin als das empfindlichste Spasmogen. Schon bei einer NPN-Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ M wurde der Serotoninspasmus um 31% gehemmt, und bei einer Konzentration von $2,8 \cdot 10^{-7}$ zeigte sich eine 50%ige Hemmung des Serotoninspasmus. Die NPN-Konzentrationen von $4 \cdot 10^{-7}$ bis $1 \cdot 10^{-5}$ M hemmten die Serotoninkontraktion um 60 - 70 % (vgl. Abb. 5).

Bei den beiden nächsthöheren Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-5}$ M und $4 \cdot 10^{-5}$ M zeigte sich eine abnehmende spasmolytische Wirkung, die bei $2 \cdot 10^{-5}$ M und nach einem leichten Anstieg bei $5,5 \cdot 10^{-5}$ M noch einmal eine 50%ige Hemmung erreichte.

Bei einer Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ M war eine 25%ige Hemmung zu beobachten.

Tabelle III

Die spasmolytische Wirkung am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Angegeben ist die Konzentration im Organbad, die eine 50%ige Hemmung der Darmkontraktion aufwies.

	max. spasmolyt. Wirkung in %	Nitroprussid- Natrium ED ₅₀ / M	Zahl der Versuche
Acetylcholin	26	-	8
Histamin	58	$4 \cdot 10^{-7}$ $3 \cdot 10^{-6}$ und	8
Serotonin	68,5	$2,8 \cdot 10^{-7}$; $2 \cdot 10^{-5}$; und $5,5 \cdot 10^{-5}$	8

Beim Vergleich der molaren spasmolytischen Konzentration mit den molaren Konzentrationen der Spasmogene ergibt sich folgendes Bild:

Eine 50%ige Hemmung des ACh-Spasmus konnte nicht erreicht werden. Es wurden eine 4- bis 8fache und 30- bis 60fache Histamindosis und eine 0,14-, 10- und 27,5-fache Serotonindosis benötigt, um eine 50%ige Hemmung der jeweiligen Spasmogene zu erreichen.

Ähnlich wie bei Nitroglycerin und Isosorbiddinitrat wurde auch hier Serotonin stärker gehemmt als ACh und Histamin.

D. Kombination einiger Substanzen

In einer anderen Versuchsreihe (16 Versuche) wurde geprüft, ob unterschiedliche Substanzen in ihrer Wirkung einander beeinflussen.

Es wurden NPN und Nitroglycerin ausgewählt und zusammen mit Atropin angewandt. Zunächst wurde eine bestimmte Konzentration von Atropin ins Organbad gegeben, damit eine etwa 40%ige Hemmung des ACh-Spasmus erreicht werden konnte.

Nachdem dreimal hintereinander etwa die gleiche Hemmung aufgetreten war, wurde eine gleichbleibende Atropindosis ($1 \cdot 10^{-9} - 5 \cdot 10^{-9}$ M), die eine 42%ige Hemmung des ACh-Spasmus erzielte, mit einer steigenden Dosis von Nitroglycerin ($1 \cdot 10^{-6} - 3 \cdot 10^{-4}$ M) zusammen angewandt (vgl. Abb. 6).

Genauso wurde die gleichbleibende Atropindosis ($1,5 \cdot 10^{-9}$ M), die eine 37,5%ige Hemmung des ACh-Spasmus erzielte, zusammen mit einer steigenden Dosis von Nitroprussid-Natrium ($1 \cdot 10^{-7} - 3 \cdot 10^{-4}$) angewandt (vgl. Abb. 7).

Es zeigte sich immer eine additive Wirkung der Spasmolyse.

Ein Anhaltspunkt für eine überadditive Wirkung konnte nicht gefunden werden.

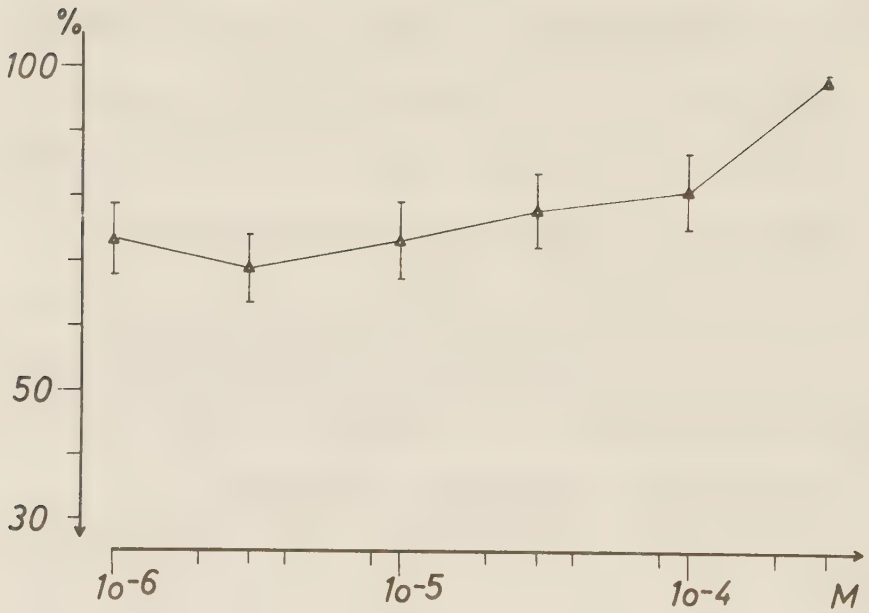


Abb. 6 : Spasmolytische Wirkung gegen ACh-Kontraktionen
bei konstanter Atropin- und steigender Nitroglycerin-
dosis

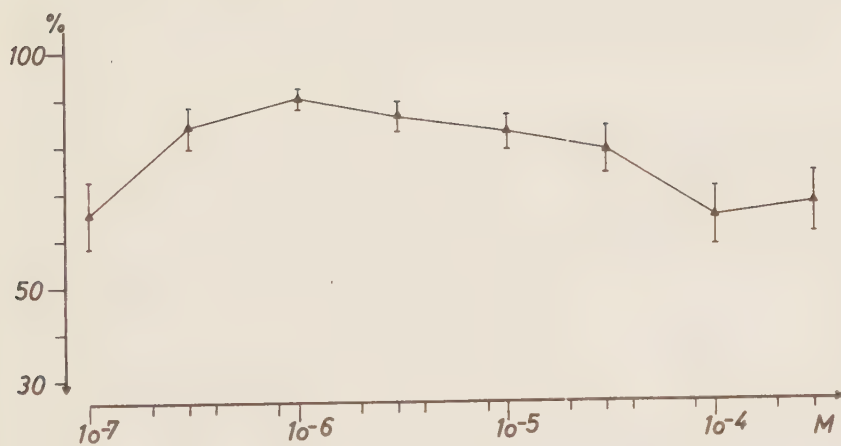


Abb. 7: Spasmolytische Wirkung gegen ACh-Kontraktionen
bei konstanter Atropin- und steigender Nitroprussid-Natrium-
Dosis

E. Vergleich der molaren spasmolytischen Konzentration
mit den molaren spasmogenen Konzentrationen

Vergleicht man die molaren spasmolytischen Konzentrationen mit den molaren spasmogenen Konzentrationen, so ergibt sich, wenn man eine 50%ige Hemmung der Spasmogen-Kontraktion erreichen will, ein Vielfaches der benötigten molaren Spasmogendosis (Tab. IV).

Tabelle IV

Spasmolytika	Spasmogene		
	Acetylcholin	Histamin	Serotonin
Nitroglycerin	800 - 1600	1000	0,2 - 2,1
Isosorbiddinitrat	1200	500	0,1
Nitroprussid-Natrium	-	4 - 8 30 - 60	0,14 ; 10 27,5

IV. Diskussion

Nitroglycerin und Isosorbiddinitrat gehören zu den Nitraten. Die Wirkung dieser beiden Nitrate auf verschiedene Organe sowohl in vitro als auch in vivo wurde bereits von mehreren Autoren untersucht. Die relaxierende Wirkung sollte bei allen glatten Muskeln gleichermaßen auftreten. In der Tat ist die Nitroglycerinwirkung an einer Reihe verschiedener glattmuskulärer Organe nachgewiesen:

Nitroglycerin hemmt die Kontraktion des Ösophagusspasmus (BAYLIS et al. 1955; ORLANDO et al. 1973); Nitroglycerin als Bronchodilatator (BARLOW et al. 1933, CUNY et al. 1942); Nitroglycerin als Uterus-Relaxans (FLECKENSTEIN et al. 1971, GRÜN et al. 1972); Nitroglycerin verursacht eine Abnahme von Gefäßtonus und Autoregulation an einem isoliert durchströmten Kaninchenohr (GRÜN et al. 1972); relaxierende Wirkung des Nitroglycerins auf isolierten Taenia coli des Meerschweinchens (IMAI et al. 1967); Nitroglycerin als Vasodilatator beim Menschen (JOHNSON et al. 1965) u.a.

Der Mechanismus der relaxierenden Wirkung des Nitroglycerins auf die glatte Muskulatur ist bis jetzt noch nicht bekannt, obwohl es bereits verschiedene Theorien darüber gibt.

Der relaxierende Effekt von Nitroglycerin auf das Coronargefäß scheint auf einer direkten Wirkung auf den Glattmuskelreceptor zu beruhen (PREGNAN et al. 1968). (Es ist nicht angegeben, welcher Receptor gemeint ist.)

An Rattenuterus und isolierten Taenia coli des Meerschweinchens durchgeführte Versuche zeigen eine Hemmung der bioelektrischen Erregungsphänomene an der glatten Muskelzelle, so daß die automatische Impulsbildung, die Fortleitung von Aktionspotential eingeschränkt wird (FLECKENSTEIN et al. 1971, IMAI et al. 1967).

Am Kaninchenkolon beobachtete Nitroglycerinwirkung läßt darauf schließen, daß der relaxierenden Wirkung eine Zunahme von cAMP am Muskel vorausging. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Relaxation und der Zunahme von cAMP.

ATP-Reduktion wurde durch Nitroglycerin erreicht; dieser Effekt war bei Ca^{++} -Mangel nicht vorhanden, obgleich cAMP stets zunahm.

Nitroglycerin reduziert nicht die Phosphodiesteraseaktivität des intakten Kaninchenkolons.

ANDERSSON (1973) nimmt an, daß cAMP die relaxierende Wirkung des Nitroglycerins (wenigstens teilweise) vermittelt (reguliert): dies geschieht wahrscheinlich durch Stimulierung eines Ca^{++} -bindenden Prozesses in der glatten Muskulatur (ANDERSSON 1973).

Viele Autoren stimmen darin überein, daß "alle spontanen oder elektrisch ausgelösten Kontraktionen ebenso wie die mit pharmakologischen Mitteln (Acetylcholin, Histamin, Serotonin) induzierten Verkürzungen der glatten Muskulatur von Ca^{++} abhängig sind und daher bei Ca^{++} -Mangel nicht mehr erzeugt werden können" (GRÜN et al. 1972).

Ca^{++} -Ionen sind auch für die glatte Muskulatur zur Aktivierung der Myofibrillen-Adenosintriphosphatase (ATPase), welche die Überführung von phosphatgebundener Energie in mechanische Arbeit vollzieht, unentbehrlich. Die Kontraktilität der glatten Muskelfasern ist daher in jedem Fall Ca^{++} -abhängig.

GRÜN und FLECKENSTEIN haben herausgefunden, daß Nitroglycerin als "muskulotropes Relaxans" durch klare Ca^{++} -antagonistische Effekte ausgezeichnet ist. Die durch Nitroglycerin erzwungene Ruhigstellung des Myometrium konnte mittels eines Zusatzes von Extracalcium, trotz weiterer Anwesenheit von Nitroglycerin, durchbrochen werden.

Sie nehmen an, daß Nitroglycerin die Permeabilität der depolarisierten Membranen für Ca^{++} -Ionen so herabsetzt, daß es trotz einer ausreichenden Ca^{++} -Konzentration im Extracellulärraum zu einem Ca^{++} -Mangel am kontraktile System im Zellinneren kommt.

Extracelluläres Ca^{++} ist für die Auslösung und Aufrechterhaltung der Fluorid-induzierten Kontraktur auszuschließen (FERNUM et al. 1977).

Spasmolytika, deren relaxierender Effekt ausschließlich auf der Blockierung eines Ca^{++} -Einstromes beruht, dürften daher an dieser Kontraktur ineffektiv sein.

Verapamil erwies sich in den Versuchen an der "Fluorid-Kontraktur" in einer Konzentration, die an der "Kalium-Kontraktur" des gleichen Gefäßpräparates stark spasmolytisch wirkt, als unwirksam.

Ähnliche Befunde wurden an der "arretierten Kalium-Kontraktur" und an der Lanthan-induzierten Kontraktur erhoben (FERNUM et al. 1977).

Diese Ergebnisse stimmen mit der Hypothese überein, daß die spasmolytische Wirkung von Verapamil auf eine Blockierung des Ca^{++} -Einstromes zurückzuführen ist und somit einen funktionierenden transmembranalen Ca^{++} -Austausch voraussetzt. Im Unterschied zu Verapamil üben Nitroprussid-Natrium und Nitroglycerin an der "Fluorid-Kontraktion" eine rasche und intensive erschlaffende Wirkung aus.

Demnach weicht der Wirkungsmechanismus dieser Verbindungen von dem des Verapamil und analog wirkender Pharmaka ab.

Durch die Isoproterenol-induzierte Relaxation der Rattenaortastreifen entsteht eine Zunahme der cAMP, aber Noradrenalin und Adrenalin, welche die Aortastreifen kontrahieren, stimulieren auch die Adenylcyclase (TRINER et al. 1971).

NPN und Nitroglycerin verursachen in höheren Konzentrationen nur eine leichte Zunahme der cAMP (TRINER et al. 1971, 1972). Nitroglycerin hat die Kontraktilität des Rattenuterus ohne Stimulierung der Adenylcyclase gehemmt (BRODY and DIAMOND 1967).

Aus Studien über den Mechanismus der Wirkung induzierter organischer Nitrate auf die Gefäße geht hervor, daß die Thio-Gruppe im Gewebe entweder ein wichtiger Teil des spezifischen Vasodilatatorreceptors ist oder eine wichtige Rolle bei der Interaktion des Vasodilatatorreceptors spielt (NEEDLEMAN and JOHNSON 1973).

Weitere Beobachtungen lassen vermuten, daß organische Nitrate einen spezifischen Receptor an den Blutgefäßen haben (NEEDLEMAN et al. 1973).

Neben der Hypothese von den "spezifischen Rezeptoren" besteht noch eine weitere, welche besagt, daß alle Vasodilatoren durch eine allgemeine Zwischenreaktion, bei der vielleicht SH-Gruppen innerhalb des Gewebes einbezogen werden, wirken. Nitroglycerin soll die SH-Gruppe am spezifischen Receptor der glatten Gefäßmuskulatur durch Oxydation in disulfide Form bringen (NEEDLEMAN and JOHNSON 1973).

Inwieweit diese Hypothese auf die glatte Muskulatur des Meerschweinendarmes übertragen werden kann, konnten wir aufgrund unserer Versuchsbedingungen nicht klären.

Diese Hypothese scheint mir aber am zutreffendsten.

Auch die Annahme, Ca^{++} -Ionen und cAMP spielten im Zellinnern eine Rolle bei der relaxierenden Wirkung an der glatten Muskulatur, konnten wir nicht ausschließen.

Isosorbiddinitrat gehört zu den Nitraten. Der spezifische Vasodilatator-receptor für Nitroglycerin an der glatten Gefäßmuskulatur sollte ein Nitrat-receptor sein (NEEDLEMAN et al. 1973).

Gemäß unseren Untersuchungen zeigten Isosorbiddinitrat und Nitroglycerin ein ähnliches Verhalten.

Beide Nitrate hemmen dosisabhängig die durch Acetylcholin, Histamin und Serotonin erzeugten Kontraktionen.

Es ist anzunehmen, daß die Wirkung von Isosorbiddinitrat auch über diesen "Nitrat-Receptor" läuft.

Nitroglycerin und Isosorbiddinitrat greifen also möglicherweise an ein und demselben Receptor an.

Nitroglycerin hatte im allgemeinen eine etwas stärkere Wirkung als Isosorbiddinitrat (s. Abb. 3 und 4).

Diese Erscheinung könnte möglicherweise durch die unterschiedliche Anzahl von Nitrat-Ionen der beiden Präparate erklärt werden: Da Nitroglycerin ein "Nitrat-Ion" mehr hat als Isosorbiddinitrat, wirkt Nitroglycerin am "Nitrat-Receptor" der glatten Muskulatur des Meerschweinchendarmes stärker.

KREYE et al. (1975) haben die Wirkung von NPN auf die glatte Muskulatur folgendermaßen beschrieben:

1. Nitroprussid-Na. hat eine stark relaxierende Wirkung auf den Glattmuskul-tonus, z.B. wird die Rattenaorta durch Noradrenalin, Angiotensin II etc. kontrahiert.
2. Die glatte Muskulatur aus der Eingeweideregion zeigt wenig Empfindlich-keit und entwickelt Tachyphylaxie (Portalvene, Duodenum von Ratten) bzw. reagiert nicht auf NPN (Vas deferens, Uterus von Ratten).
3. Frequenz und Amplitude der spontanen Kontraktionen des Herzvorhofes des Meerschweinchens bleiben durch NPN unbeeinflusst.
4. NPN hat weder blockierende noch stimulierende Wirkung auf die α - oder β -Rezeptoren.
5. In der Rattenaorta wurde keine Beeinflussung von cAMP und ATP durch NPN festgestellt.

Eine hohe Konzentration von NPN bewirkt bei der glatten Muskulatur der Ein-geweide einerseits eine abnehmende relaxierende Wirkung, andererseits wird die cholinerge Kontraktion erhöht (KREYE 1972).

Diese scheinbar unverbundenen Phänomene könnten möglicherweise durch die regulierende Rolle, welche SH bei der Interaktion zwischen NPN und seinem Receptor spielt.

NPN oxydiert SH, und dabei erhöht sich die cholinerge Kontraktion der Darmmuskulatur, welche durch die disulfide Form des Receptors begünstigt wird (RANG und RITTER 1971).

Unsere Versuche zeigen eine zunehmende Hemmung des ACh-, Histamin- und Serotoninspasmus bei NPN-Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-7}$ bis ca. $3 \cdot 10^{-6}$ M.

Höhere Konzentrationen von $4 \cdot 10^{-6}$ bis $4 \cdot 10^{-4}$ M zeigen eine abnehmende Hemmung.

Zur Erzielung der Darmkontraktion benutzten wir die drei Spasmogene Acetylcholin, Histamin und Serotonin.

Die Konzentration dieser drei Spasmogene wurde so ausgewählt, daß sie submaximale Kontraktionen der Därme (80 - 90 %) auslösten, das heißt, daß diese Konzentrationen nicht die höchstmöglichen Kontraktionen der Darmsegmente erzielten. Das bedeutet wiederum, daß alle vorgegebenen Spasmogene an bestimmte Rezeptoren gebunden sind und andererseits immer noch freie Rezeptoren für stärkere Kontraktionen zur Verfügung stehen. Für die stärkeren Kontraktionen stehen also genügend SS-Gruppen enthaltende Proteine an cholinergen Rezeptoren zur Verfügung (RANG und RITTER 1971), ohne auf die durch NPN entstehenden disulfiden Gruppen angewiesen zu sein.

Aufgrund dieser Überlegungen können wir die Wirkung von NPN bei unseren Versuchen nicht mit KREYES Theorie (1972) erklären.

NEEDLEMAN et al. (1973) haben die tachyphylaktische Wirkung von NPN an isolierten Organen beobachtet. Ihrem Modell zufolge oxydiert NPN die Sulfhydryl-Gruppe zu einer SS-Brücke. Die Tachyphylaxie könnte durch die vermehrten disulfiden Verbindungen erklärt werden, die eine geringe Empfindlichkeit gegen NPN haben.

Nitroglycerin zeigte auch an den glatten Muskelgefäßen eines Kaninchens eine geringe Affinität bei disulfider Form (NEEDLEMAN et al. 1972).

Nimmt man an, daß dieser Wirkungsmechanismus von Nitraten über SH-Gruppen auch beim Meerschweinchendarm stattfindet, so müßten Nitroglycerin und Iso-sorbiddinitrat auch eine geringere Wirkung bei höheren Konzentrationen zeigen, wie es bei NPN der Fall ist. Dies ist aber nicht gegeben.

Im Zusammenhang mit der Wirkung von Nitraten und NPN auf die Gefäßmuskulatur werden in der Literatur verschiedene spezifische Rezeptoren genannt (NEEDLE-MAN et al. 1973).

Es könnte sein, daß auch am Darm verschiedene Rezeptoren für Nitrate und NPN vorhanden sind, wobei die für Nitrate möglicherweise deutlich überwiegen, so daß Nitrate auch bei höheren Konzentrationen eine hemmende Wirkung aufweisen, während bei NPN durch die vermehrten disulfiden Verbindungen bei höheren Konzentrationen die hemmende Wirkung nachläßt. Die unterschiedliche Wirkung von Nitraten und NPN auf den Meerschweinchendarm könnte somit durch die Annahme, daß verschiedene Rezeptoren vorhanden sind, erklärt werden.

Man vermutet, daß Cyanide die Wirkung von NPN schwächen, indem sie mit der SH-Gruppe des Receptors reagieren und damit die NPN-Wirkung blockieren (TREMBLAY et al. 1977). Aufgrund unserer Versuchsbedingungen konnten keine Cyanide erzeugt werden, so daß damit die nachlassende NPN-Wirkung auch nicht erklärt werden kann.

Die Wirkung von zunehmender NPN-Dosis auf den Meerschweinchendarm verhält sich ähnlich der Wirkung von zunehmender Isoproterenol-Dosis auf die Blutgefäße.

FLEISCH und TITUS (1972) stellen fest, daß chronische Aussetzung von Aorta-streifen in Isoproterenol eine Desensitivierung der Relaxation (β -Receptor-Aktion) bewirkt, wobei die Streifen auf den Agonisten mit einer Kontraktion (α -Receptor-Aktion) reagieren, die nie tachyphylaktisch wird.

Möglicherweise hat NPN am Meerschweinchendarm zwei verschiedene Rezeptoren mit entgegengesetzter Wirkung (R_1 und R_2). R_1 bewirkt eine Relaxation, während R_2 zu einer Kontraktion führt. R_1 hat die größere Affinität zu NPN.

Bei geringerer Dosis reagiert NPN wahrscheinlich nur mit R_1 , hat also hemmende Wirkung.

Bei größerer Dosis reagieren möglicherweise R_1 und R_2 gleichzeitig, so daß die entgegengesetzten Wirkungen einander aufheben.

Dies könnte vielleicht eine Erklärung für die eigenartige Wirkung von NPN in unseren Versuchen sein.

Durch weitere Untersuchungen, die allerdings über den Rahmen dieser Arbeit hinausgingen, müßten diese Vorstellungen bewiesen werden.

V. Zusammenfassung

1. Nitroglycerin hemmt dosisabhängig die durch Acetylcholin, Histamin und Serotonin erzeugten Kontraktionen.
2. Isosorbiddinitrat hemmt ebenfalls dosisabhängig die durch die drei Spasmo-
gene erzeugten Kontraktionen.
3. Nitroprussid-Natrium hemmt die Acetylcholin-, Histamin- und Serotonin-
spasmen nur in Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-7}$ bis $3 \cdot 10^{-6}$ M.
Bei höheren Konzentrationen von NPN lassen die spasmolytischen Wirkungen
nach.

Nitroglycerin und Isosorbiddinitrat wirken möglicherweise auf denselben
"Nitrat-Receptor" des Meerschweinchendarmes.

Nitroprussid-Natrium wirkt möglicherweise auf zwei verschiedene Rezeptoren
des Meerschweinchendarmes, die entgegengesetzte Wirkungen haben.

VI. Literatur

1. Amaranath, L., W.F.Kellermeyer, Jr.
Tachyphylaxis to sodium nitroprusside.
Anesthesiol. 44, 345 (1976)
2. Andersson, Rolf
Cyclic AMP as a mediator of the relaxing action of
papaverine, nitroglycerine, diazoxide and hydralazine
in intestinal and vascular smooth muscle.
Acta Pharmacol. 32, 321-336 (1973)
3. Armstrong, P.W., et al.
Vasodilatator therapy in acute myocardial infarction.
A comparison of sodium nitroprusside, and nitroglycerin.
Circulation 52(6), 1118-1122 (1975)
4. Aviado, D.M., L.E.Folle, S.Bellet
Cardiopulmonary effects
of glyceryl trinitrate and isosorbide dinitrate.
Cardiologia (Basel) 52, 287-303 (1968)
5. Baedeker, W., K. Schnelle, A. Wirtzfeld, D. Sack
Die Behandlung des akuten Myokardinfarktes mit Nitroprussid-Natrium.
Dtsch.Med.Wschr. 102 (48), 1751-1754 (1977)
6. Baedeker, W., A. Wirtzfeld, D. Sack
Die intravenöse Nitrattherapie
zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes.
Med.Klinik 72, 1880-1884 (1977)
7. Barlow, O.W., Argyl J. Beams
A comparison of the bronchodilating action
of several antiasthmatic agents
after anaphylactic and histamin shock in the guinea pig.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 47, 111-130 (1933)
8. Bastron, Robert D., George J. Kaloyanides
Effect of sodium nitroprusside on function
in the isolated and intact dog kidney.
J. Pharmacol. exp. Ther. 181, 244-249 (1972)
9. Baylis, J.H., R. Kauntze, J.R. Trounce
Observations on distension of lower end of oesophagus.
Quart. J. Med. 24, 143-153 (1955)
10. Bergamaschi, Mario, Alfredo H. Glässer
Peripheral vasodilator action of elodisin, bradykinin and nitroglycerin
in anesthetized dogs.
Circulation 15, 371-379 (1964)

11. Bogaert, M.G., A.G.Herman, A.F. de Schaepdryver
Effects of nitroglycerin (trinitrin) on vascular smooth muscle.
Eur.J.Pharmacodyn. 188, 305 - 311 (1970)
12. Brody, O.M., J.Diamond
Blockade of biochemical correlates of contraction and relaxation
in uterine and intestinal smooth muscle.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 139, 772 - 780 (1967)
13. Bussmann, W.D., W.Lochner
Die Wirkung einiger Coronardilatoren auf das isolierte Warmblüterherz
vor und nach Blockade der β -Rezeptoren.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 16, 51 - 53 (1966)
14. Chrysant, S.G., et al.
Action of nitroglycerin and amyl nitrite in labile and essential hypertension :
hemodynamics differences.
Arch.intern.Med. 137(12), 1702 - 1705 (1977)
15. Cronin, R.F.P., A.Kovacs
Influence of arterial oxygen tension on coronary vasodilator action
of nitroglycerine.
Canad.J.Physiol. 47, 93 - 98 (1969)
16. Cuny, L., D.Quivy
Action vaso-dilatatrice de la trinitrine,
étudiée par la plethysmographie de la muqueuse nasale.
C.R. Soc.Biol. (Paris) 136, 283 - 284 (1942)
17. Diamond, Jack, Jean M.Marschall
Smooth muscle relaxants:
Dissociation between resting membrane potential and resting tension
in rat myometrium.
J.Pharmacol.exp.Ther. 168, 13 - 20 (1969)
18. Elliot, E.C., D.Second, C.Heath
The effects of dipyridamole and nitroglycerin
on coronary blood flow, mean arterial pressure, and heart rate in dogs.
Canad.J.Physiol. 43, 663 - 673 (1965)
19. Fam, Wadie M., Maurice McGregor
Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance.
Circulation Res. 22, 649 - 659 (1968)
20. Fernum, R., P.Meisel, U.Klinner
Versuche zum Wirkungsmechanismus von Gefäßspasmolytika.
3. Wirkung von Nitroprussid-Natrium, Nitroglycerin, Prenylamin und Verapamil
an der Fluorid-induzierten Kontraktur isolierter Koronararterien.
Acta Biol. Med. Ger. 36(2), 245 - 255 (1977)

21. Fleckenstein, A., G.Grün, H.Tritthart, K.Byon
Uterus-Relaxation durch hochaktive Ca^{++} -antagonistische Hemmstoffe
der elektromechanischen Koppelung wie Isoptin (Verapamil, Iproveratril),
Substanz D 600 und Segontin (Prenylamin).
Klin.Wschr. 49, 32 - 40 (1971)
22. Fleisch, J.H., E.Titus
The prevention of isoproterenol desensitization and isoproterenol reversal.
J.Pharmacol.exp.Ther. 181, 425 - 433 (1972)
23. Fregnan, C.B., A.H.Glässer
Vasodilating activity of the natural polypeptide physalamin
on hind limb and on coronary vascular beds of dogs.
Comparison with eledoisin and nitroglycerin.
Arch.int.Pharmacodyn. 171, 435 - 448 (1968)
24. Gay, W.S., M.J.Rand, P.Ross
A screening method for vasodilator drugs.
J.Pharm. 21, 374 - 378 (1969)
25. Gillis, Richard A., Kenneth I. Melville
Coronary flow changes and cardiac adrenergic blockade
during nitroglycerin infusions.
Eur.J.Pharmacol. 13, 15 - 22 (1970)
26. Glancy, D. Luke, Mary Ann Richter, Earline V. Ellis, William Johnson
Effect of swallowed isosorbide dinitrate
on blood pressure, heart rate and exercise capacity
in patients with coronary artery disease.
Am.J.Med. 62(1), 39 - 46 (1977)
27. Grün, G., A.Fleckenstein
Die elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefäßmuskulatur
als Grundprinzip der Coronardilatation durch
4-(2-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-
-dimethylester (BAY a 1040 Nifedipine).
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 334 - 343 (1972)
28. Hebeisen, Helmut Erwin
Spasmolytische Wirkungen verschiedener Substanzen
an Darm und Blutgefäßen der Katze in situ
und am isolierten Darm des Meerschweinchens.
Diss. München 1968
29. Imai, Shoichi, Keisuke Takeda
Effect of vasodilators upon the isolated taenia coli of the guinea pig.
J.Pharmacol.exp.Ther. 156, 557 - 564 (1967)
30. Johnsson, G., M.Henning, B.Åblad
Rate of onset of vasodilator effect
of glyceryltrinitrate, propatylnitrate and erythrityl tetranitrate
in man.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 17, 600 - 606 (1965)

31. Knapp, E., R.Gmeiner
Reduction of pulmonary hypertension by nitroprusside.
Int.J.clin.Pharmacol.Biopharm. 15(2), 75 - 80 (1977)
32. Kreye, V.A.W.
The action of sodium nitroprusside on isolated smooth muscle.
In: Abstracts of the Fifth International Congress of Pharmacology,
San Francisco, P. 130 (1972)
33. Kreye, V.A.W., G.D.Baron, J.B.Lüth, H.Schmidt-Gayk
Mode of action of sodium nitroprusside on vascular smooth muscle.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 288, 381 - 402 (1975)
34. Leighton, K.M., C.Bruce, B.A. McLeod
Sodium nitroprusside induced hypotension and renal blood flow.
Canad.Anaesth.Soc.J. 24(6), 637 - 640 (1977)
35. Levy, B., B.E.Wilkenfeld
The potentiation of rat uterine inhibitory responses to noradrenaline
by theophylline and nitroglycerine.
Chemother. 35, 604 - 612 (1968)
36. Lipson, A., Tah-Hsing Hsu, Barbara Sherwin, Glenn Geelhoed
Nitroprusside therapy for a patient with a pheochromocytoma.
JAMA 239, 427 - 428 (1978)
37. Mason, Dean T., Eugene Braunwald
The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on
arteriolar and venous tone in the human forearm.
Circulation 32, 755 - 766 (1965)
38. McKenzie, J.E., J.R.Parratt
Comparative effects of glyceryltrinitrate
on venous and arterial smooth muscle in vitro:
relevance to antianginal activity.
Brit.J.Pharmacol. 60(1), 155 - 160 (1977)
39. Melville, K.I., R.A.Gillis, B.Sekelj
Coronary flow, blood pressure, and heart rate doseresponse changes
after nitroglycerin administration.
Canad.J.Physiol. 43, 9 - 18 (1965)
40. Mikkelsen, E., K.-E.Andersson, B.Bengtsson
Effects of verapamil and nitroglycerin
on contractile responses to potassium and noradrenalin
in isolated human peripheral veins.
Acta pharmacol.toxicol. 42, 14 - 22 (1978)
41. Needleman, P., E.M.Johnson Jr.
Mechanism of tolerance development to organic nitrates.
J.Pharmacol.exp.Ther. 184, 709 - 715 (1973)
42. Needleman, P., B.Jakschik, E.M.Johnson Jr.
Sulphydryl Requirement for relaxation of vascular smooth muscle.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 288, 381 - 402 (1975)

43. Noguchi, Y., G.L.Plaa
Effects of nitroglycerine and nucleotides on the hemodynamics of the isolated perfused rat liver.
Arch.Int.Pharmacodyn. 188, 305 - 311 (1970)
44. Ogawa, K., S.Gudbjarnason, R.B.Bing
Nitroglycerin (glyceryltrinitrate) as a monoamine oxidase inhibitor.
J.Pharmacol.exp.Ther. 155, 449 - 455 (1967)
45. Ogawa, K., S.Gudbjarnason
A correlation between the inhibition of monoamine oxidase activity and the relief of angina pain by organic nitrates.
Arch.int.Pharmacodyn. 172, 172 - 182 (1968)
46. Orlando, R.C., E.M.Bozyski
Clinical and manometric effects of nitroglycerin in diffuse esophageal spasm.
New Engl. J. Med. 289, 23 - 25 (1973)
47. O'Rourke, R.A., V.S.Bishop, P.A.Kot, J.P.Fernandez
Hemodynamic effects of nitroglycerin and amyl nitrite in the conscious dog.
J.Pharmacol.exp.Ther. 177, 426 - 432 (1971)
48. Pagani, M., F.V.Stephen, E.Braunwald
Hemodynamic effects of intravenous sodium nitroprusside in the conscious dog.
Circulation 57, 144 - 151 (1978)
49. Palmer, R.F., K.C.Lasseter
Sodium nitroprusside on hypertension.
New Engl. J. Med. 292, 294 - 296 (1975)
50. Pascal, N., R.Eggert
Zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit mit Isosorbiddinitrat und Bupranolol.
Eine kontrollierte therapeutische Studie.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 28, 847 - 850 (1978)
51. Raff, W.K., U.Dechsel, J.Scholtholt, W.Lochner
Herzwirkung des Nitroglycerins.
Pflügers Arch. 317, 336 - 343 (1970)
52. Rang, H.P., J.M.Ritter
The effect of disulfide bond reduction on the properties of cholinergic receptors in chick muscle.
Mol.Pharmacol. 7, 620 - 631 (1971)
53. Schnaar, R.L., Harvey V. Sparks
Reaktion großer und kleiner Coronararterien auf Nitroglycerin, NaNO_2 und Adenosin.
Am.J.Physiol. 223, 223 - 228 (1972)

54. Somani, P., R.T.Bachand Jr., H.F.Hardman, A.R.Laddu
Nutritional circulation in the heart.
II. A reappraisal of the effect of nitroglycerin
on myocardial hemodynamics, oxygen consumption
and nutritional blood flow
in the isolated supported heart preparation.
Eur.J.Pharmacol. 8, 1 - 13 (1969)
55. Strauer, B.E., C.Westberg, C.Tauchert
Untersuchungen über isotrope Nitroglycerinwirkungen
am isolierten Ventrikelmuskard.
Pflügers Arch. 324, 124 - 133 (1971)
56. Tremblay, N.A.G., D.W.Davies, G.Volgyesi, D.Kadar, D.J.Steward
Sodium nitroprusside: Factors which attenuate its action.
Studies with the isolated gracilis muscle of the dog.
Canad.Anaesth.Soc.J. 24(6), 641 - 650 (1977)
57. Triner, L., G.G.Nahas, Y.Vullemoz, N.I.A.Overweg, M.Verosky,
D.V.Habif, S.H.Ngai
Cyclic AMP and smooth muscle function.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 185, 458 - 476 (1971)
58. Triner, L., Y.Vullemoz, M.Verosky, D.V.Habif, G.G.Nahas
Adenyl cyclase - phosphodiesterase system in arterial smooth muscle.
Life Sci. 11, 817 - 824 (1972)
59. Verhaeghe, Raymond H., John T. Shepherd
Effect of nitroprusside on smooth muscle and adrenergic nerve terminals
in isolated blood vessels.
J.Pharmacol.exp.Ther. 199(1), 269 - 277 (1976)
60. Weder, U., G.Grün
Ca⁺⁺-antagonistische elektromechanische Entkoppelung
der glatten Gefäßmuskulatur
als Wirkungsprinzip vasodilatatorischer Nitroverbindungen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 277, R88 (1973)
61. Winbury, M.M., B.B.Howe, M.A.Hefner
Effect of nitrates and other coronary dilators
on large and small coronary vessels:
an hypothesis for the mechanism of action of nitrates.
J.Pharmacol.exp.Ther. 168, 70 - 95 (1969)
62. Winbury, Martin M., Burton B.Howe, Harvey R.Weiss
Effect of nitroglycerin and dipyridamole
on epicardial and endocardial oxygen tension -
further evidence for redistribution of myocardial blood flow.
J.Pharmacol.exp.Ther. 176, 184 - 199 (1971)

Die Versuche zu vorliegender Arbeit wurden im Pharmakologischen Institut der Universität München unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Wolfgang Felix in der Zeit von August bis Oktober 1976 durchgeführt.

Herrn Professor Dr. Wolfgang Felix danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, sein reges Interesse an der Arbeit und seine stets bereitwillige Hilfe bei allen Schwierigkeiten.

Den Mitarbeiterinnen im Labor Felix - besonders Frau Steigerwald und Frl. Schubert - sei für ihre freundliche Unterstützung bei der technischen Durchführung der Versuche und ihren aufmunternden Zuspruch gedankt.

L E B E N S L A U F

30. Oktober 1952	geboren in Surabaya als Sohn von Karyadi Wiryasaputra und dessen Ehefrau Karunya Wiryasaputra, geb. Kwee
1958 - 1964	Volksschule Surabaya
1964 - 1967	Mittelschule Surabaya
1967 - 1970	Oberschule St. Louis, Surabaya, Abteilung Mathematik - Physik
29. November 1970	Eintreffen in der Bundesrepublik Deutschland (München) und anschließend Erlernen der deutschen Sprache im Goethe-Institut
SS 71 - WS 71/72	Studienkolleg München
SS 72 - WS 77/78	Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität, Fachbereich Zahnmedizin
25. Januar 1978	Ablegung der zahnärztlichen Prüfung in München

